

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-514220

(P2002-514220A)

(43) 公表日 平成14年5月14日 (2002.5.14)

(51) Int Cl ⁷	識別記号	P I	チマコード [*] (参考)
A 6 1 K	9/06	A 6 1 K	9/06
	9/08		9/08
	9/10		9/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願平10-540487	(71) 出願人	セイジ、ファーマスーティカルズ、インク
(96) (22) 出願日	平成10年5月12日 (1998.5.12)		アメリカ合衆国ルイジアナ州71105、
(83) 翻訳文提出日	平成11年11月11日 (1999.11.11)		シュレヴポート、インタステイト・アヴィ
(96) 国際出願番号	P C T / U S 9 8 / 0 9 7 5 3		ニュー 5408番
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 5 1 2 7 3	(72) 発明者	チェン、ジヴン・レン
(87) 国際公開日	平成10年11月19日 (1998.11.19)		アメリカ合衆国ルイジアナ州71105、
(31) 優先権主張番号	6 0 / 0 4 6 , 2 8 7		シュレヴポート、ブルック・ヘイヴン・ウ
(32) 優先日	平成9年5月12日 (1997.5.12)		エイ 7614番
(33) 優先権主張国	米国 (U S)	(74) 代理人	井理士 真田 雄造 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 熱傷処置および感染防止のための局部スプレー

(57) 【要約】

本発明は、人間または動物に対する熱傷処置および微生物感染のための局部スプレー製剤に関する。本非エーロゾル製剤は、共通のトリガスプレー装置から直接スプレーすることができるクリームまたはローションベースのマトリックス中に分散または溶解した状態にある抗菌薬、すなわちスルファジアジン銀を含有する。マトリックスの主要成分は、適当な分子量の架橋アクリル量のポリマー、たとえばカーボマーまたは非イオン界面活性剤、たとえばポリオキシエチレンアルキルエーテル類または上記物質の組み合わせを有することを特徴とすることができる。

【特許請求の範囲】

1. (a) 単数または複数の抗菌剤と、
(b) トリガスプレー性親水性マトリックスと、
(c) トリガスプレー装置と、
を含むことを特徴とする、人間または動物に対する熱傷処置および感染防止のための非エーロゾルスプレー医薬品局所剤形。
2. 単数または複数の抗菌剤が、クロルヘキシジン塩および超微粉碎スルファジアジン塩からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。
3. クリーム、ローションまたはゲルの約0.5～約5重量%の範囲の量で提供される薬学的に許容しうる超微粉碎スルファジアジン塩が、銀塩および亜鉛塩からなる群より選択される、請求項2記載の組成物。
4. クリーム、ローションまたはゲルの約0.05～約10重量%の範囲の量で提供される薬学的に許容しうるクロルヘキシジン塩が、塩酸塩、ジグルコン酸塩または酢酸塩からなる群より選択される、請求項2記載の組成物。
5. トリガスプレー性親水性マトリックスが、親水性ベース約0.1～約25%、保湿剤約3～約40%、防腐剤約0.1～約1%および100%に調節するのに適量の精製水を含む、請求項1記載の組成物。
6. トリガスプレー性親水性ベースが、架橋アクリル酸ポリマー約0.1～約2%、アルカリ性溶液約0.1～約2%または単数または複数のポリオキシエチレンアルキルエーテル約1～約25%である、請求項5記載の組成物。
7. 架橋アクリル酸ポリマーが、カーボマー934、カーボマー940およびカーボマー941からなる群より選択される、請求項6記載の組成物。
8. アルカリ性溶液が水酸化ナトリウム溶液または強アンモニア溶液約25%である、請求項6記載の組成物。
9. ポリオキシエチレンアルキルエーテルが、ポロキシル20セトステアリルエーテル、ポロキシル2セチルエーテル、ポロキシル10セチルエーテル、ポロキシル20セチルエーテル、ポロキシル4ラウリルセチルエーテル、ポロキシル23ラウリルセチルエーテル、ポロキシル2オレイルエーテル、ポロキシル10

オレイルエーテル、ボロキシル20オレイルエーテル、ボロキシル2ステアシルエーテル、ボロキシル10ステアシルエーテル、ボロキシル20ステアシルエーテルおよびボロキシル100ステアシルエーテルからなる群より選択される、請求項6記載の組成物。

10. 単数または複数の保湿剤が、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトールおよびグリセリンからなる群より選択される、請求項5記載の組成物。

11. 単数または複数の防腐剤が、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸カリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウムおよびフェニルエチルアルコールからなる群より選択される、請求項5記載の組成物。

12. 請求項9記載の非エーロゾルスプレークリームを製造する方法であって、

(a) 第一の処理容器の中で、プロピレングリコールの全量の約80%にメチルパラベンを溶解させる非加熱的工程と、

(b) ボロキシル2セチルエーテルを攪拌しながらこの溶液に加える非加熱的工程と、

(c) 別個の処理容器で、プロピレングリコールの全量の約20%と、精製水の一部とを混合する非加熱的工程と、

(d) 超微粉碎スルファジアジン類を混合物(c)に分散させて均一な懸濁液を形成する非加熱的工程と、

(e) 懸濁液(d)を攪拌しながら第一の処理容器に徐々に加えて均質でソフトな白色クリームを得る非加熱的工程と、

(f) クリームをコロイドミルに通し、パッチの塊を標的の量にする非加熱的工程と、

を含むことを特徴とする方法。

13. 請求項7記載の非エーロゾルスプレーゲルを製造する方法であって、

(a) カーボマーを水の全量の約40%に均一に分散させる非加熱的工程と、

(b) アンモニア溶液を攪拌しながら分散液に加えて明澄なゲルを形成する非加熱的工程と、

(c) 別個の処理容器で、メチルパラベンをプロピレングリコールに溶解させたのち、超微粉碎スルファジジン銀をこの溶液に分散させて均質な懸濁液を形成する非加熱的工程と、

(d) 懸濁液を攪拌しながらゲルに徐々に加えて均一な白色不透明なゲルを得る非加熱的工程と、

を含むことを特徴とする方法。

14. 一般的なクリームまたはゲルのボトル充填手法によってトリガスブレイ容器に充填される、請求項9記載のクリームまたは請求項7記載のゲル。

15. 人間または動物ホストの熱傷、創傷および他の局部感染防止を処置する方法であって、請求項9記載のクリームまたは請求項7記載のゲルをトリガスブレイ装置から障害部位にスプレーすることを特徴とする方法。

16. 人間または動物ホストの熱傷、創傷および他の局部感染防止を処置する方法であって、請求項9記載のクリームまたは請求項7記載のゲルを、トリガスブレイヘッドを取り外すことにより、ボトルから障害部位に注加することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

発明の名称 熱傷処置および感染防止のための局部スプレー

本出願は、内容を引用例として本出願明細書に含める、1997年5月12日に出願された米国仮特許出願第60/046,287号の優先権を主張する。

発明の背景

本発明は、人間または動物に対する熱傷処置および微生物感染のための局部スプレー製剤に関する。本非エーロゾル製剤は、共通のトリガスプレー装置から直接スプレーすることができるクリームまたはローションベースのマトリックス中に分散または溶解した状態にある抗菌薬、すなわちスルファジアジン銀を含有する。マトリックスの主要成分は、適当な分子量の架橋アクリル酸のポリマー、たとえばカーボマーまたは非イオン界面活性剤、たとえばポリオキシエチレンアルキルエーテル類または上記物質の組み合わせを有することを特徴とすることができる。

創傷とは、熱傷を含む、物理的、機械的または熱的損傷の結果として生じる皮膚における欠損または破損と定義することができる。熱傷にはいくつか異なるタイプ—熱タイプ、薬品タイプ、電気タイプおよび放射線によって生じるタイプ—がある。保護上皮層の大部分および皮膚の要素のほぼすべてが破壊される真皮性（II度）および全層性（III度）熱傷は、急速にバクテリアを受け入れ、感染症を引き起こすことができる。熱傷における感染は、熱傷患者の世話において最も一般的な管理問題である。大きな熱傷における感染は、処置されなければ、すぐに致命的な敗血症を発症するおそれがある。

スルファジアジン銀は、1943年にWrubleによってはじめて記載され(M. Wruble, J. Am. Pharm. Ass. 32, 80, 1943)、適度に防腐性であることがわかった。Fox (Ch. L. Fox, Arch. Surg. 96, 184, 1968) が、この化合物を熱傷の局部処置のために一新した。この活性薬1重量%をクリーム形態にしたものが、1973年以来、米国で臨床使用されている。これは、II度およびIII度の熱傷の補助的治療のための局部抗菌剤としての使用に認可されたわずか

2種類の活性薬の一方である。

米国特許第3, 761, 590号は、熱傷処置に有用である、スルファジアジン銀を含有する粘ちようなクリーム軟膏を調製する方法を記載している。スルファジアジン銀が、*Pseudomonas*および*Candida*をはじめとする多様なグラム陽性およびグラム陰性有機体に対して有効であることは臨床的に周知である。しかし、クリーム形態にあるスルファジアジン銀の活性は、以下の主要因——（１）創傷環境におけるクリームマトリックスからの活性物の放出速度、（２）創傷床の流体中の活性薬の粒径および溶解度、および（３）クリームマトリックス中の活性物の安定性——によって影響される。加えて、クリーム製品は、水難溶性の油脂物質を含有するため、治療部位を清浄し、クリームを創傷部位から除去しなければならず、それが時間を要し、激痛を伴う。

現在、これらのクリームベースの製品は、トピカルに用しない限り塗布することはできない。ここでもまた、この種の投薬の作業はきわめて時間消費的であり、同じ容器の複数回の使用により、患者間で潜在的な相互感染を許すおそれがある。後者の理由が、普通、医師がこの製品を患者に処方することをためらわせ、臨床的状況でしか使用させず、各処置後に家庭では使用させない。したがって、患者は、熱傷が軽いものであるとしても、新たなクリームを塗布してもらうために熱傷科に戻らなければならない。したがって、当該技術には、廉価で痛みが少なく、塗布しやすく清浄で、相互感染の心配がない、熱傷および抗菌処置のための製剤を開発する明確で切実な必要性がある。

米国特許第5, 143, 717号明細書は、クリームベース中にスルファジアジン銀を含む抗生物質の特定のエアロゾル製剤を局部用水溶性フォームとして提示している。この発明は、現在市販されている製剤よりも有利な特徴をいくつか提供すると同時にその欠点を最小限にする。しかし、この発明に関しては、明確にしなければならない要点が四つある。（１）製造工程が、製品のエアロゾル化のための特殊な機器を要する。（２）このエアロゾル製品は、活性銀化合物を安定化するためにエアロゾルの内面をライニングまたは保護コーティングすることを要する。（３）敏感な創傷部位に対して起こりうる冷感効果が、スプレー時に患者にショックを与えるおそれがある。（４）フォームは、患者と接触したとき

創傷部位に付着せず、簡単に滑り落ちてしまい、その処置の位置における抗菌剤の濃度が減少し、包帯の追加が抗菌フォームを正しく覆い、固定することができない。現在市販されている製品の取扱説明は、患者が損傷部分を完全に覆い、製品を損傷部分と常に接触させることを要する。

米国特許第4, 803, 066号明細書は、抗菌性銀化合物と抗菌性アゾール化合物との相乗的混合物を含む、親水性および疎水性の軟膏、錠剤、ペッサリーおよび水性ゲルとしての局所用調製物を教示している。この発明は、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンジオールブロックコポリマー (poloxamer) をはじめとする多数の適当なゲル化剤を記載し、トリガスプレーのための水性ゲルに関する技術は述べられていない。

このブロックコポリマーは、相当な期間、ゲル化剤として公知である。米国特許第3, 639, 575号は、特定のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーを、水性ゲル組成物の調製における銀イオンのマトリックスとして使用することにより、発明を達成している。

米国特許第4, 551, 139号明細書は、熱傷を処置するためのスルファジアジン銀のスプレー塗布のための装置および方法を開示している。クリームは、クリームが入った折畳み可能なバッグの外面に圧力を加えることによってバッグの出口に押しやられ、その出口から圧縮空気作動式衛生ポンプによってクリームを衛生スプレーノズルに運ぶ。これは、製造方法および実際の臨床使用の点で煩雑なシステムである。この発明は、具体的な高粘度のクリームの配合を開示していない。

発明の概要

したがって、本発明の目的は、人間および動物の熱傷処置および抗菌療法のための非エーロゾルのスプレー性局所剤形を提供し、現在使用されている製剤よりも優れた有利な特徴をすべて備えながらそれらの欠点を最小限にすることである。利点には以下のものがあるが、これらに限定されない。

- (1) 熱傷部位に塗布しやすい。
- (2) 痛みを最小限にするための冷感がある。
- (3) クリームマトリックスからの活性薬放出速度が適当である。

- (4) 洗浄しやすい。
- (5) 活性薬の安定性が高い。
- (6) 適当な効能および安全性の製品である。

本発明のさらなる目的は、薬学的に許容しうる成分を使用して、共通のトリガスブレイ容器に入った非エーロゾルスブレイクリーム、ローションまたはゲルを製造することである。これらの製剤は、噴射剤、高い圧および特殊なエーロゾル缶を要しない。

前記目的およびさらなる目的は、薬学的ポリマーまたは非イオン界面活性剤、保湿剤、防腐剤および精製水を含有する、クリーム、ローションまたはゲルに分散または溶解させた抗菌剤または抗真菌剤の組み合わせの特定の非エーロゾルスブレイ性製剤を提供することによって達成される。

本発明のもう一つの目的は、この非エーロゾルスブレイ性クリーム、ローションまたはゲルの非加熱的製造方法およびこのクリーム、ローションまたはゲルに共通のトリガスブレイパッケージング装置を開示することである。

発明の詳細な説明

これは、熱傷および感染を処置するための局部塗布のための改善された医薬品剤形の発明である。この剤形は、容器中の噴射剤および高圧を使用しない、抗菌剤の前例のない適用方法を導く。共通のトリガスブレイ容器にパッケージされたクリーム、ローションまたはゲルは、容器からスプレーされたのち、通常のクリームのように熱傷または創傷部位にしっかりと付着する。この剤形は、金銭的側面ならびに医師および患者の両方にとってのコンプライアンスの点で現在市販されている製品よりも臨床用途における大きな利点を実証することができる。スルファジアジン銀およびクロロヘキシジン化合物の抗菌効果は臨床的に立証されている。剤形ならびに多様な医療装置における抗菌剤としてスルファジアジン銀を使用する数多くの発明があるが、これまでのところ、非エーロゾルスブレイクリーム、ローションまたはゲル形態で述べたものはない。クロロヘキシジンは、広範なバクテリア、一部の真菌および一部のウイルスに対して有効なビスビグアニド防腐・消毒剤である。これは、多様な消毒目的のために種々の製剤として臨床的に使用される。

米国特許第4, 803, 066号は、相乗的な抗菌および抗真菌効果を達成するための抗菌性銀化合物と抗菌性アゾール化合物との相乗性混合物を含む局部製剤を教示している。したがって、一つの態様では、本発明は、スルファジアジン銀もしくは亜鉛または塩酸塩、ジグルコン酸塩もしくは酢酸塩の群より選択されるクロロヘキシジン塩を抗菌剤として含む、局部塗布のための非エーロゾルスプレー医薬品組成物を提供する。これは、単独で使用することもできるし、どのように組み合わせて使用することもできる。超微粉碎形態にあるスルファジアジン銀または亜鉛は、クリーム、ローションまたはゲルの0.5～5重量%の範囲の量で存在し、クロロヘキシジン塩は、クリーム、ローションまたはゲルの0.05～10重量%の範囲の量で存在する。

本発明に使用される抗菌剤は、中性の親水性マトリックスクリーム、ローションまたはゲルに組み込むことができる。第一の好ましい実施態様では、熱傷処置および感染防止のためのクリームまたはローションマトリックスは、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類を特徴とする。第二の好ましい実施態様では、熱傷処置および抗菌ゲルは、高分子量の架橋アクリル酸のポリマー（カーボマー）を特徴とする。ポリオキシエチレンアルキルエーテル類は、油中水型または水中油型エマルジョンの主に乳化剤として医薬品局部製剤および化粧品で広く使用される非イオン界面活性剤である。これは、本発明では、非エーロゾルトリガスプレー性クリームまたはローションのベースとして特徴を有する。ゲルを形成するために使用される架橋アクリル酸ポリマー（カーボマー）が本発明のもう一つの目的である。

したがって、非エーロゾルスプレーに特に適したベースは、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類1～25%、保湿剤3～40%および防腐剤0.1～1%を含有し、100%までの残りが精製水であるクリームまたはローションである。好適には、ポリオキシエチレンアルキルエーテルは、ポリオキシシル20セトステアリルエーテル(Atlas 6-3713)、ポリオキシシル2セチルエーテル(ceteth-2)、ポリオキシシル10セチルエーテル(ceteth-10)、ポリオキシシル20セチルエーテル(ceteth-20)、ポリオキシシル4ラウリルセチルエーテル(laureth-4)、ポリオキシシル23ラウリルセチルエーテル(laureth-23)、ポリオキシシル2オレイルエーテル

(oleth-2)、ポロキシル 10 オレイルエーテル(oleth-10)、ポロキシル 20 オレイルエーテル(oleth-20)、ポロキシル 2 ステアシルエーテル(steareth-2)、ポロキシル 10 ステアシルエーテル(steareth-10)、ポロキシル 20 ステアシルエーテル(steareth-20) およびポロキシル 100 ステアシルエーテル(steareth-100) からなる群より選択される一つまたは組み合わせであることができる。適当な保湿剤は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトールまたはグリセリンからなる群より選択される一つまたは組み合わせであることができる。適当な防腐剤は、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸およびその塩またはフェニルエチルアルコールからなる群より選択される一つまたは組み合わせである。

非エーロゾルスプレーに適したもう一つのベースは、カーボマー 0.1~2.0%、アルカリ性溶液 0.1~1%、保湿剤 3~40% および防腐剤 0.1~1% を含有し、100% までの残りが精製水であるゲルである。好適には、カーボマーは、カーボマー 934、カーボマー 940 またはカーボマー 941 からなる群より選択される一つまたは組み合わせであることができる。ゲルに適当な保湿剤、防腐剤および精製水は、クリームまたはローションの場合と同じである。

本発明を限定しない以下の実施例および実験によって本発明を詳細に説明する。

実施例および実験

実施例 1

ゲル配合物

スルファジアジン銀、超微粉砕	100g
カーボマー 934	30g
プロピレングリコール	400ml
強アンモニア溶液	40ml
メチルパラベン	30g
精製水	10,000g までの必要量、USP

カーボマーを水の全量の約 40% 中に均一に分散する。アンモニア溶液を攪拌しながら徐々に分散液に加えると、明澄なゲルが形成する。別個の容器で、メチ

ルバラベンをプロピレングリコールに溶解したのち、超微粉碎スルファジアジン銀をこの溶液に分散させて均質な懸濁液を形成する。懸濁液を攪拌しながら徐々にゲルに加えると、均一な白色不透明ゲルが得られる。

実施例2

クリームまたはローション配合物

スルファジアジン銀、超微粉碎	100g
ポロキシル2セチルエーテル	500g
プロピレングリコール	500ml
メチルバラベン	30g
精製水	10,000gまでの必要量、USP

メチルバラベンをプロピレングリコールの全量の約80%中に溶解する。ポロキシル2セチルエーテルを攪拌しながらこの溶液に加える。別個の処理容器で、プロピレングリコールの全量の20%と精製水の一部とを混合し、その混合物に超微粉碎スルファジアジン銀を分散させて均一な懸濁液を形成する。懸濁液を攪拌しながら第一の処理容器に徐々に加えると、均一でソフトな白色クリームが得られる。クリームをコロイドミルに通し、パッチの塊を標的の量にする。

実施例3

トリガスブレイ容器

実施例1のゲルまたは実施例2のクリームもしくはローションをパッケージングするためのトリガスブレイ装置は、Calmer Dispensing Systems社（米国ニュージャージー州Watchung）によって製造されるTS-800トリガスブレイである。これは、「スプレー」セッティングにセットされ、8インチの距離からスプレーされると、直径8インチのパターンでスプレーするように設計されている。同スプレーはまた、「ストリーム」セッティングにセットされ、8インチの距離からスプレーされると、直径2インチのパターンでスプレーする。

実験1

生成物安定性

実施例3でパッケージングした実施例2の生成物は、その失効期限を評価するために安定性研究を実施した。スプレーヘッドを安定性ステーションに配置する

前にスプレーヘッドを作動させてクリームをチューブおよびスプレーヘッドに充填する。

安定性データは、少なくとも3ヶ月間は40℃の促進条件、1ヶ月間は周囲室温（ART）の集中光条件および36ヶ月間までの周囲室温で貯蔵した、作動させたサンプルボトルから得る。結果は、物理的および化学的両方のデータが、生成物がART条件で貯蔵される場合、36ヶ月間は安定性を保つと結論づける。データ解析には、95%信頼限界の回帰線および指数関数曲線の統計的方法を使用した。促進条件（40℃）からの結果は、この製品の2年間の試験的失効期限を裏付ける。実際の長期的ART（20℃～25℃）条件からの結果は、この製品が実際には36ヶ月の失効期限を有することをさらに実証する。

実験2

抗菌ゾーン阻害検定

実施例2からの非エーロゾルスプレークリームの抗菌能力試験を実施して、主要な市販クリーム製品の抗菌能力と比較した。この試験には抗菌ゾーン阻害検定を用いた。スチューデントt試験を実施して、バクテリアの各細胞株に対して2種の製品の抗菌能力を比較した。 $p < 0.05$ の場合に差を有意とみなした。

試験の結果は、*E.coli*、*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus*(*Streptococcus*)*faecalis*および*Micrococcus luteus*に対するゾーン阻害検定に基づいて、非エーロゾルスプレークリームの抗菌能力が主要な市販クリーム製品のそれと同等であることを示す。

実験3

生均等性および受容性試験

無作為的2サイト二重盲検並行グループ臨床研究を実施して、実施例2の非エーロゾルスプレー性クリーム（クリームA）と主要な市販クリーム製品（クリームB）とで生均等性を比較し、クリームAの物性および患者／医師許容性を評価した。

処置後の調査員評価総合データのために、クリームAがクリームBよりも洗い流しやすいと評価した（ $p = 0.0450$ ）。一つのサイトで、前者が後者よりも洗い流しやすく（ $p = 0.0167$ ）かつ流延させやすい（ $p = 0.0255$ ）

と評価した。

患者／看護人主観的評価総合データのために、4回目 ($p = 0.0393$) および5回目 ($p = 0.0490$) の塗布で、クリームBがクリームAよりも塗布しやすいと評価した。一つのサイトでの4回目 ($p = 0.0020$) および5回目 ($p = 0.0268$) の塗布で、また、6回の塗布すべての評価を平均化したとき ($p = 0.0265$)、同様な結果が見られた。

一つのサイトで、6回の除去評価すべてを平均化したとき ($p = 0.0089$)、クリームAはクリームBよりも除きやすいと評価された。

一つのサイトで、4回目の塗布 ($p = 0.0170$) で、また、6回の塗布すべての評価を平均化したとき ($p = 0.0404$)、クリームAはクリームBよりも冷たい感覚をもたらすと評価された。クリームAの場合、4回目の塗布で ($p = 0.0503$)、また、すべての塗布の評価を平均化したとき ($p = 0.0743$)、有意に近い結果が見られた。

実験室総合データでは、クリームAを使用する患者は、統計的により低い、血清スルファジアジン処置後レベルを有した ($p = 0.0485$)。一つのサイトで、クリームAを使用する患者に関して有意に近い結果 ($p = 0.0524$) が認められた。尿中の銀またはスルファジアジン濃度に関して処置グループの間に有意な差はなかった。

創傷バクテリア計数の結果は、いずれの処置グループにも有意な差は示さなかった。

この研究の結果は以下を結論づける。

(1) クリームAはクリームBと生均等である。処置応答、感染抑制、均等性、創傷の見かけおよび全体評価の調査者評価は、二つの処置の間の有意な差を示さなかった。同様に、創傷培養の微生物試験の統計的分析は、処置の間で有意な差を出さなかった。

(2) 患者／医師許容性評価では、クリームBは、塗布しやすさでのみ、クリームAよりも優れていると評価されたが、クリームAは、洗い流しやすさ、除去しやすさおよび創傷温度変化の患者認知に関してクリームBよりも優れていると評価された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/09212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) : A61K 248

US CL : Please See Extra Sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : Please See Extra Sheet

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

APS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,284,833 A (MCANALLEY et al) 08 February 1994, see col. 3 lines 13-30, col. 7 line 30-33 and line 60-63. See example 1, table 1 and claims 3-5.	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Specific category of cited documents:	**	Documents published after the international filing date or priority date and not in contact with the applicant but used to understand the principles or theory underlying the invention
A documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	**	Documents of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
B earlier documents published on or after the international filing date	**	Documents of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of these other such documents, with combination being obvious to a person skilled in the art
C documents which may show doubts or priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)	**	Documents of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of these other such documents, with combination being obvious to a person skilled in the art
D documents referring to or cited documents, etc., published or cited before	**	Documents of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of these other such documents, with combination being obvious to a person skilled in the art
E documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	**	Documents of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of these other such documents, with combination being obvious to a person skilled in the art

Date of the actual completion of the international search

02 AUGUST 1998

Date of mailing of the international search report

13 OCT 1998

Name and mailing address of the ISA/US
Comptroller of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20230

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Dorothy Lawrence For
DOROTHY LAWRENCE

Telephone No. (703) 305-1235

Form PCT/ISA/210 (current sheet) July 1992/jv

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/09153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

424/401, 78.06

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

424/401, 78.06

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR,
NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, L
S, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ
, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL
, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, E
E, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS
, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, M
N, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU
, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, Z
W